

DOCKET NO.: 262999US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Miroslav VEVERKA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/CZ03/00049

INTERNATIONAL FILING DATE: August 26, 2003

FOR: METHOD FOR MANUFACTURING CRYSTALLINE FORM I OF CLOPIDOGREL
HYDROGEN SULPHATE

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

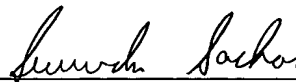
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Czech Rep.	PV 2002-2906	27 August 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/CZ03/00049. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

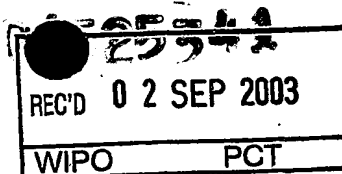
Customer Number
22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

Best Available Copy

REC'D

22 FEB 2005



ČESKÁ REPUBLIKA

PCT/CZ03/00049

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

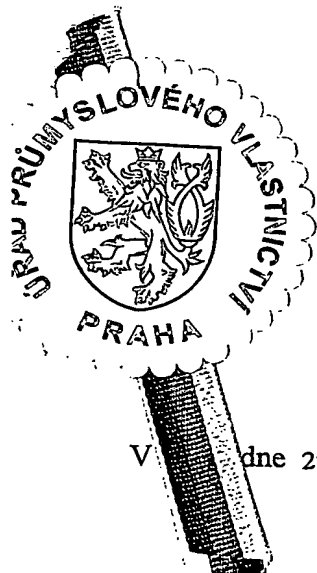
potvrzuje, že
LÉČIVA, A.S., Praha, CZ

podal(i) dne 27.08.2002

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2002 - 2906

a že připojený popis a 4 výkresy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.

Za předsedu: Ing. Jan Mrva



V dne 29.7.2003



**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

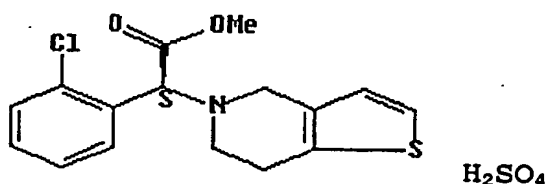
ZPŮSOB VÝROBY CLOPIDOGRELU HYDROGENSULFÁTU KRYSTALICKÉ FORMY I

Oblast techniky

Vynález se týká nového postupu výroby hydrogensulfátu (alfa S) methylesteru kyseliny alfa-(2-chlorfenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-octové (hydrogensulfátu clopidogrelu) v jeho krystalické formě I.

Dosavadní stav techniky

Hydrogensulfát (alfa S) methylesteru kyseliny alfa-(2-chlorfenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-octové (hydrogensulfát clopidogrelu) vzorce I



(I)

je antitrombikum, které bylo popsáno v patentu CZ 274 420 (EP 281 459), který se zabývá postupem výroby pravotočivého S enantiomeru. Postup výroby zveřejněný v tomto patentu spočívá v reakci racemické směsi s opticky aktivní kyselinou kafrsulfonovou a následném rozdělení diastereoisomeru.

Příslušná sůl clopidogrelu s kyselinou kafrsulfonovou je v prostředí methylenchloridu převáděna roztokem hydrogenuhličitanu sodného na opticky aktivní bázi, která se získá odpařením rozpouštědla.

Odparek - opticky aktivní báze clopidogrelu - se rozpustí v acetonu, kde se převádí na hydrogensulfát přikapáváním ekvivalentního množství kyseliny sírové za chlazení ledovou drtí. U vzniklé sraženiny je uvedena teplota tání 184 °C.

Popis vynálezu CZ 274 420 (EP 281 459) se nezabývá krystalickou formou takto vyrobeného hydrogensulfátu clopidogrelu. Novější patentová přihláška CZ 2000-4637 (WO 99/65915) podává popis clopidogrelu hydrogensulfátu krystalické formy I a II. Podle této novější přihlášky vedl postup srážení popsany v CZ 274 420 (EP 281 459) ke krystalické formě I. Uvedená přihláška definuje údajně novou krystalickou formu II. Postup výroby formy II podle příkladu 1A této přihlášky spočívá ve vnesení soli clopidogrelu s kyselinou kafrsulfonovou do methylenchloridu a převedení na bázi roztokem uhličitanu draselného. Methylenchlorid se odpaří a odparek rozpustí v acetonu. Z acetonu se sráží hydrogensulfát přidáním kyseliny sírové.

Postupy vedoucí podle přihlášky CZ 2000-4637 (WO 99/65915) k formě II jsou tedy velmi podobné postupům vedoucím podle téže přihlášky k formě I. Protože přihláška dále označuje formu II jako termodynamicky stabilnější, je zřejmé, že známé postupy vedoucí údajně k formě I budou málo reprodukovatelné. Je možno předpokládat, že nepatrnou změnou podmínek bude místo očekávané formy I vznikat forma II. Vznikající forma I se za těchto podmínek může spontánně měnit na formu II a lze očekávat, že bude přinejmenším kontaminována formou II.

Tato očekávání se potvrdila experimentálně.

Předkládaný vynález poskytuje spolehlivý postup získávání clopidogrelu hydrogensulfátu formy I bez prokazatelných příměsí formy II.

Podstata vynálezu

Vynález se týká způsobu výroby hydrogensulfátu clopidogrelu krystalické formy I spočívajícího v krystalizaci nebo srážení této formy z rozpouštědla zvoleného z řady alkoholů C1 až C5 nebo jejich esterů s kyselinou C1 až C4, popřípadě směsi alkoholů a esterů.

Způsob výroby popsany ve známém stavu techniky umožňuje tedy nesespecifickou přípravu formy I. Nyní bylo zjištěno, že když se nechá hydrogensíran clopidogrelu vykrytalizovat postupem podle vynálezu, je možné získat formu I reprodukovatelně s vysokým a

definovaným obsahem. Podstatou vynálezu je způsob výroby hydrogensulfátu clopidogrelu krystalické formy I, který spočívá v tom, že

1. se sůl clopidogrelu s kyselinou kafrsulfonovou v prostředí organického rozpouštědla převede roztokem slabé anorganické zásady na opticky aktivní bázi,
2. z organické fáze se izoluje odpovídající clopidogrel báze odpařením rozpouštědla a tato se následně rozpustí v rozpouštědle zvoleného z řady alkoholů C1 až C5 nebo jejich esterů s kyselinou C1 až C4, popřípadě směsi alkoholů a esterů, a směs se ochladí.
3. přidá se kyselina sírová a směs se naočkuje formou I hydrogensulfátu clopidogrelu
4. vykrytalovaná směs se míchá při teplotě -5 až 15 °C, zfiltruje se a krystaly se vysuší, čímž se získá forma I hydrogensulfátu clopidogrelu.

Podle jiného z význaků je možno alternativně vyrobit hydrogensulfát clopidogrelu krystalické formy I postupem, který spočívá v tom, že

1. se hydrogensulfát clopidogrelu rozpustí v rozpouštědle zvoleného z řady alkoholů C1 až C5 nebo jejich esterů s kyselinou C1 až C4, popřípadě směsi alkoholů a esterů, za teploty varu příslušných rozpouštědel.
2. směs se přefiltruje přes filtr o velikosti otvoru 0.1 až 1 μm
3. roztok se ochladí, zfiltruje a pak vysuší za sníženého tlaku, čímž se získá forma I hydrogensulfátu clopidogrelu.

Kvalitu získávaného clopidogrelu hydrogensulfátu formy I bez prokazatelných příměsí formy II postupem podle vynálezu dokumentují následující měření obvyklými technikami.

Charakteristický práškový difraktogram prášku takto získané formy I hydrogensulfátu clopidogrelu je demonstrován na obrázku 1; v tabulce jsou uvedeny mezimřížkové vzdálenosti a relativní intenzity (procento nejintenzivnější čáry). Rentgenový difrakční profil prášku byl stanoven na přístroji PHILIPS PW1730/PW1050, záření Cu (K alfa) Ni filtr, s automatizovaným sběrem dat, při napětí: 40 kV, proud 25 mA, s rychlostí posunu goniometru $1/2^\circ$ za minutu a časovou konstantou 1.

Kvalita takto vyrobené formy I hydrogensulfátu clopidogrelu je potvrzena infračervenou spektroskopií s Fourierovou transformací (FTIR) na obr. 2. Spektra byla snímána na spektrometru Nicolet USA, typ Impact 410. Podmínky měření: technika KBr tablety, 16 scanu, rozlišení 4 /cm (reciproké cm), pozadí tableta KBr.

Analýza diferenciální entalpie (DSC) byla provedena na přístroji Perkin Elmer DSC 7, kalibrovaného k In. Pro kalorimetrické měření bylo použito 1,725 mg, v Al-keřímku, rozmezi

teplot 40 až 200 °C, při rychlosti zahřívání 10 °C /min. Teplota tání a charakteristický průběh křivky DSC je na obr. 3.

Mez detekce alternativní krystalické formy se při využití kombinace těchto metod spolehlivě pohybuje pod 2 %. Metoda tedy zajišťuje, že obsah polymorfu je minimálně 98 %.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 představuje rentgenový difraktogram formy I hydrogensulfátu clopidogrelu podle vynálezu, na obr. 2 je její spektrogram získaný IR spektromerií s Fourierovou transformací (FTIR), a na obr. 3 záznam diferenciální kalorimetrie.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Do baňky s plochým dnem, vybavené teploměrem a magnetickým míchadlem, se vloží 2,26 gramu báze clopidogrelu a rozpustí v 32 ml sušeného i-propanolu. Roztok se za míchání ochladí na teplotu 0 až -5 °C. Následně se přidá 0,33 ml 98% kyseliny sírové ($\rho=1,8361 \text{ g.cm}^{-3}$) a naočkuje krystaly formy I. Směs se míchá při uvedené teplotě 2,5 h, přičemž po cca 1 hodině se změní vzhled vyloučené krystalické fáze a tato postupně přejde do roztoku. Teplota směsi se zvýší na 10 °C a asi po 0,5 hodině se opět naočkuje krystaly formy I. Směs se míchá do vyloučení krystalické fáze při teplotě 10 až 15 °C 1,5 až 2 h a následně 8 hodin při teplotě -5 °C. Produkt se odfiltruje na fritě S-2 a vysuší proudem vzduchu. Získá se 1,7 g clopidogrelu hydrogensulfátu forma I s minimální polymorfní čistotou 98 % a o teplotě tání 185 až 187 °C.

Z matečných louhů stáním při teplotě 25 °C se vyloučí 0,5 g clopidogrelu hydrogensulfátu forma II o teplotě tání 177 až 179 °C.

Příklad 2

Do baňky vybavené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem se vloží 25 gramů clopidogrelu hydrogensulfátu a pod atmosférou inertního plynu se rozpustí za refluxu v 1150 ml butylacetátu. Mírně kalný roztok se přefiltruje a za míchání ochladí na teplotu 0 až -2 °C. Odloží se do lednice a po 6 hodinách se vyloučený produkt se okamžitě odsaje na fritě S-2. Po vysušení za sníženého tlaku se získá clopidogrel hydrogensulfát formy I o teplotě tání 184 až 186 °C.

Příklad 3

Do baňky s plochým dnem, vybavené teploměrem a magnetickým míchadlem, se vloží 20 gramů báze clopidogrelu a rozpustí v 140 ml sušeného i-propanolu a 140 ml butylacetátu. Roztok se za míchání ochladí na teplotu 0 až $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Následně se přidá 2,9 ml 98% kyseliny sírové ($\rho=1,8361\text{ g.cm}^{-3}$). Směs se míchá při uvedené teplotě 1 hodinu, 2 hodiny při teplotě $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a 8 hodin při teplotě $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Produkt se odfiltruje na fritě S-2 a vysuší za sníženého tlaku. Získá se 14,5 g clopidogrelu hydrogensulfátu forma I o teplotě tání $184\text{ až }186\text{ }^{\circ}\text{C}$.

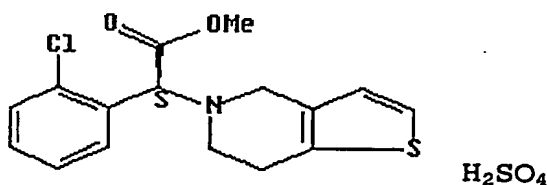
Z matečných louhů stáním při teplotě $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ se vyloučí clopidogrel hydrogensulfát formy II o teplotě tání $177\text{ až }179\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Příklad 4

Do baňky s plochým dnem, vybavené teploměrem a magnetickým míchadlem, se vloží 1,84 gramů báze clopidogrelu a za varu rozpustí v 26 ml sušeného i-propanolu. Roztok se za míchání ochladí na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Následně se přidá 0,35 ml 98% kyseliny sírové ($\rho=1,8361\text{ g.cm}^{-3}$) a naočkuje krystaly formy I. Směs se míchá při uvedené teplotě 2,5 h, přičemž po cca 1 hodině se změní vzhled vyloučené krystalické fáze a tato postupně přejde do roztoku. Teplota směsi se zvýší na $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a asi po 0,5 hodině se opět naočkuje krystaly formy I. Směs se míchá do vyloučení krystalické fáze při teplotě $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1,5 až 2 h a následně 8 hodin při teplotě $-1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Produkt se odfiltruje na fritě S-2 a vysuší se proudem vzduchu. Získá se 1,8 g clopidogrelu hydrogensulfátu forma I o teplotě tání $184\text{ až }186\text{ }^{\circ}\text{C}$.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby hydrogensulfátu (alfa S) methylesteru kyseliny alfa-(2-chlorfenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-octové (hydrogensulfátu clopidogrelu) vzorce I



(I)

- v krystalické formě I, *vyznačující se tím*, že se látka vzorce I vylučuje z roztoku clopidogrelu ve formě volné báze nebo soli v rozpouštědle zvoleném z řady primární, sekundární nebo terciální alkoholy C1 až C5, jejich estery s karboxylovými kyselinami C1 až C4, popřípadě jejich směsi.
2. Způsob podle nároku 1, *vyznačující se tím*, že se látka vzorce I krystalizuje z roztoku hydrogensulfátu clopidogrelu ochlazením.
 3. Způsob podle nároku 1, *vyznačující se tím*, že se látka vzorce I sráží z roztoku báze nebo její soli přidáním 0,6 až 1,1 ekvivalentu kyseliny sírové.
 4. Způsob podle nároku 3, *vyznačující se tím*, že se látka vzorce I sráží z roztoku v C1 až C5 alkoholu.
 5. Způsob podle nároku 4, *vyznačující se tím*, že se srážení provádí z roztoku v 2-propanolu.
 6. Způsob podle nároku 5, *vyznačující se tím*, že se srážení provádí při teplotě -5 až 15 °C a roztok se naočkuje krystaly formy I.

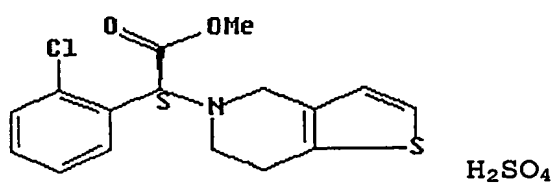
7. Clopidogrel hydrogensulfát vzorce I, vyrobený postupem podle nároku 6, s obsahem minimálně 98 % krystalické formy I.

Anotace

Název vynálezu: Způsoby výroby clopidogrelu hydrogensulfátu krystalické formy I

Způsob výroby hydrogensulfátu (alfa S) methylesteru kyseliny alfa-(2-chlorfenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-octové (hydrogensulfátu clopidogrelu) vzorce I v krystalické formě I, kdy se látka vzorce I vylučuje z roztoku clopidogrelu ve formě volné báze nebo soli v rozpouštědle zvoleném z řady primární, sekundární nebo terciální alkoholy C1 až C5, jejich estery s karboxylovými kyselinami C1 až C4, popřípadě jejich směsi..

Vzorec pro anotaci (I)



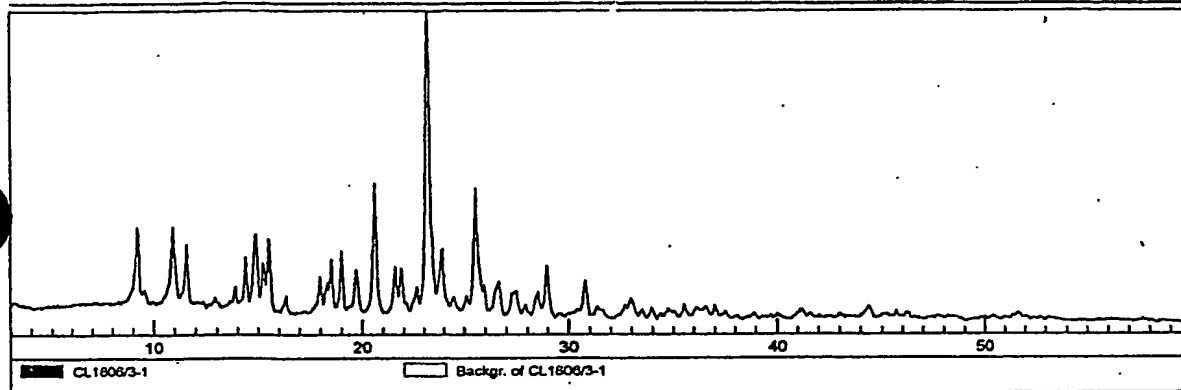
(I)



Evaluation of Diffraction Pattern

Catalogue Description: C:\WJ
Path: C:\WJ
File Name: MV1360.ZDS
Type: ZDS.DOS
Sample Description: CL1806/3-1

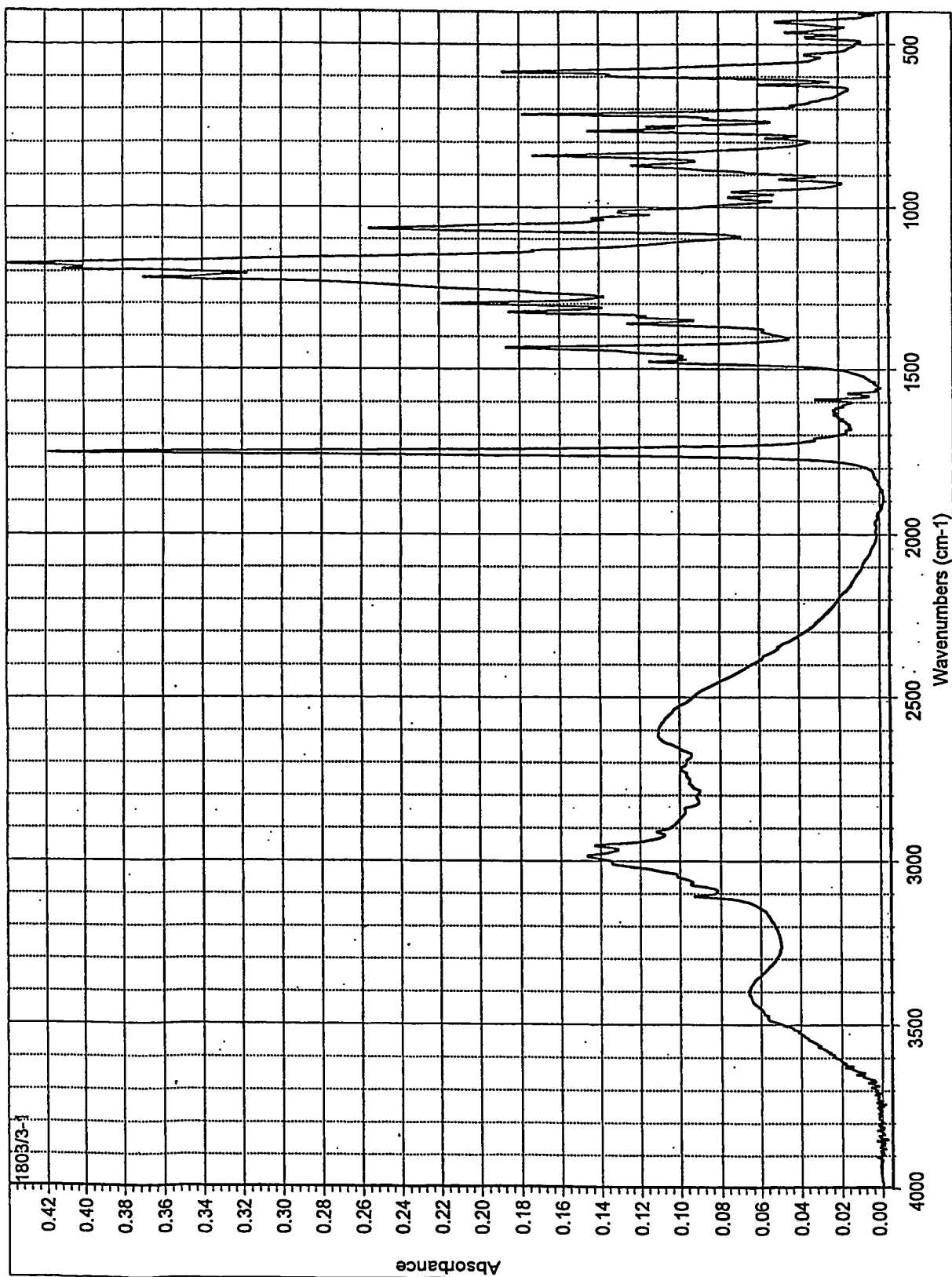
Step [°] Angle range [°] Time [s] Wavelength [Å] Voltage [kV] Current [mA] Slits
0.010 2.980 - 60.000 1.2 Cu 1.540562



Sample
2θ [°] Mo d [Å]

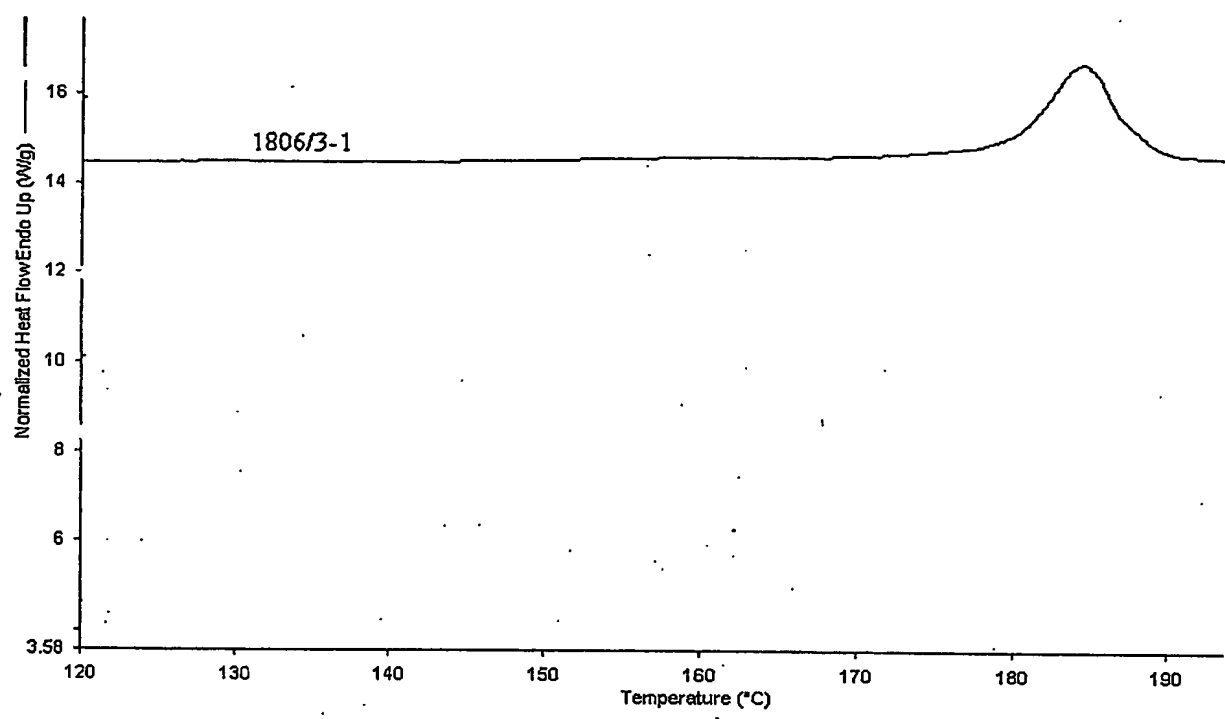
9.240	29	9.563
9.580	5	9.224
10.900	26	8.110
11.580	20	7.635
13.870	8	6.380
14.400	16	6.146
14.850	26	5.961
15.250	18	5.805
15.520	26	5.705
16.330	6	5.424
17.970	12	4.932
18.270	9	4.852
18.510	18	4.789
19.010	20	4.665
19.700	14	4.503
20.610	42	4.306
21.580	13	4.115
21.900	17	4.055
22.640	9	3.924
23.210	100	3.829
23.880	23	3.723
24.460	6	3.636
25.090	6	3.546
25.520	42	3.488
25.970	10	3.428
26.470	8	3.364
26.650	10	3.342
27.280	7	3.266
27.460	9	3.245
27.900	4	3.195
28.510	9	3.128
28.960	16	3.081
30.770	12	2.903
31.320	4	2.854
32.980	6	2.714
33.490	2	2.674
33.970	3	2.637
35.560	3	2.523
37.000	4	2.428
41.180	3	2.190
44.390	4	2.039

Obr. 1



Obr. 2

27-08-00



Obr. 3.

CZECH REPUBLIC

The

OFFICE OF INDUSTRIAL PROPERTY

herewith confirms that
LÉČIVA, A.S., Prague, CZ

filed on August 27, 2002

an application of the invention
file No. **PV 2002 - 2906**

and that the annexed disclosure and 4 drawings are identical
with the originally filed annexes of said application.

Signature - illegible
on behalf of the president Ing. Jan Mrva

(Round official seal:)
OFFICE OF INDUSTRIAL PROPERTY
PRAGUE

(Round stamp:)
OFFICE OF INDUSTRIAL PROPERTY

6

Prague, July 29, 2003

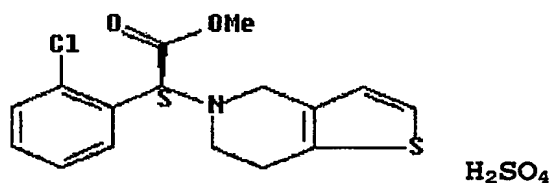
METHOD FOR MANUFACTURING CRYSTALLINE FORM I OF CLOPIDOGREL HYDROGEN SULPHATE

Technical field

The invention relates to a new method for manufacturing hydrogen sulphate (α S) of the α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid methyl ester (clopidogrel hydrogen sulphate) in its crystalline Form I.

Background Art

Hydrogen sulphate (α S) of the α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid methyl ester (clopidogrel hydrogen sulphate) of formula I



(I)

is an anti-thrombotic agent that has been described in patent CZ 274 420 (EP 281 459), dealing with the technology for manufacturing dextrorotatory S enantiomer. The manufacturing method disclosed in the cited patent dwells in reacting the racemic mixture with optically active camphor sulphonic acid and subsequent separating the diastereoisomer.

The respective salt of clopidogrel with camphor sulphonic acid is transformed with sodium hydrogen carbonate solution in methylene chloride environment into the optically active base, which is obtained by evaporation of the solvent.

The evaporation residue - the optically active base of clopidogrel - is dissolved in acetone, where it is transformed into hydrogen sulphate by adding drops of an equivalent amount of

sulphuric acid, under cooling with crushed ice. The melting temperature of the resulting precipitate is stated as 184 °C.

The specification of CZ 274 420 (EP 281 459) does not deal with the crystalline form of clopidogrel hydrogen sulphate prepared in this way. A newer patent application, CZ 2000-4637 (WO 99/65915) gives a description of crystalline Forms I and II of clopidogrel hydrogen sulphate. According to this more recent patent application, the precipitation method described in CZ 274 420 (EP 281 459) had led to crystalline Form I. The above application defines an allegedly new crystalline form, Form II. The process for obtaining Form II according to example 1A of this application dwells in introduction of the salt of clopidogrel with camphor sulphonic acid into methylene chloride and its transformation into the base with a solution of potassium carbonate. Methylene chloride is evaporated and the evaporation residue is dissolved in acetone. By adding sulphuric acid, the hydrogen sulphate precipitates out of acetone.

The methods leading - according to the application CZ 2000-4637 (WO 99/65915) - to Form II, are thus very similar to those leading to Form I according to the same application. Since, moreover, the application defines Form II as thermodynamically more stable, it is obvious that the known methods allegedly resulting in Form I will be poorly reproducible. It can be assumed that even a small change in conditions will result in Form II instead of expected Form I. The Form I under generation can, under these circumstances, transform spontaneously into Form II and it can be expected that it will be at least contaminated with Form II.

The above stated expectations have been proven experimentally.

The present invention provides a reliable method for obtaining Form I of clopidogrel hydrogen sulphate without detectable impurity of Form II.

Disclosure of the Invention

This invention relates to a method for manufacturing crystalline Form I of clopidogrel hydrogen sulphate, consisting in crystallisation or precipitation of this Form from a solvent

selected from the series of C1-C5 alcohols or their esters with C1-C4 acids, optionally of mixtures of alcohols and esters.

The manufacturing method described in the prior art thus allows a non-specific preparation of Form I. It has now been found out that if clopidogrel hydrogen sulphate is allowed to crystallise by the procedure according to this invention, Form I having a high and defined content can be obtained in a reproducible way. The substance of this invention is a process for manufacturing crystalline Form I of clopidogrel hydrogen sulphate, which method resides in:

1. transforming the salt of clopidogrel with camphor sulphonic acid, in an organic solvent medium, using a solution of a weak inorganic base, into an optically active base;
2. isolating, from the organic phase, the corresponding clopidogrel base by evaporating the solvent, and subsequent dissolving said base in a solvent selected from the series of C1-C5 alcohols or their esters with C1-C4 acids, optionally of mixtures of alcohols and esters, and cooling the mixture;
3. adding sulphuric acid and inoculating the mixture with Form I of clopidogrel hydrogen sulphate;
4. stirring the crystallised mixture at a temperature between -5 and 15 °C, filtering and drying the crystals, thus obtaining Form I of clopidogrel hydrogen sulphate.

According to another characteristic, crystalline Form I of clopidogrel hydrogen sulphate can be produced in an alternative procedure, residing in:

1. dissolving clopidogrel hydrogen sulphate in a solvent selected from the series of C1-C5 alcohols or their esters with C1-C4 acids, optionally of mixtures of alcohols and esters, at the boiling temperature of the respective solvents;
2. filtering the mixture through a filter with an opening size of 0.1 to 1 µm;
3. cooling the solution down, filtering and drying under reduced pressure, thus obtaining Form I of clopidogrel hydrogen sulphate.

The quality of clopidogrel hydrogen sulphate of Form I without detectable contamination by Form II, obtained in accordance with this invention, is documented by the following measurements by means of common technologies.

A characteristic powder diffractogram of the powder of thus obtained Form I of clopidogrel hydrogen sulphate is shown in Figure 1; the table gives the inter-grid distances and relative

intensities (the percentages of the most intensive line). The X-ray diffraction profile of the powder was assessed in the apparatus PHILIPS PW1730/PW1050, Cu radiation (K alpha) Ni filter, with automated data collection, voltage: 40 kV, current: 25 mA, with the advance rate of the goniometer of $1/2^\circ$ per minute and the time constant of 1.

The quality of thus manufactured Form I of clopidogrel hydrogen sulphate has been confirmed by Fourier Transform infrared spectroscopy (FTIR), shown in Figure 2. The spectra were taken in the spectrometer Nicolet USA, type: Impact 410. Conditions of measurement: KBr tablet technology, 16 scan, resolution: 4 /cm (reciprocal cm), background KBr tablet.

An analysis of differential enthalpy (DSC) has been performed in the apparatus Perkin Elmer DSC 7, calibrated to In. For calorimetric assessment, 1.725 mg were used, in an Al cup, with the temperature ranging from 40 to 200 °C, the speed of heating: 10 °C /min. The melting point and a characteristic DSC curve is shown in Figure 3.

Using combination of the above methods, the detection limit of the alternative crystalline form remains reliably under 2 %. This method thus ensures that the content of the polymorph is 98 % at minimum.

Brief Description of Drawings

Figure 1 represents an X-ray diffractogram of Form I of clopidogrel hydrogen sulphate according to this invention, Figure 2 shows its spectrogram obtained by Fourier Transform IR spectrometry (FTIR) and, Figure 3 is a record of differential calorimetry.

Examples

Example 1

2.26 gram of clopidogrel base are placed into a flat-bottom flask, equipped with a thermometer and a magnetic stirrer, and dissolved in 32 ml of dried i-propanol. Under stirring, the solution is cooled down to 0 to -5 °C. Then, 0.33 ml of 98% sulphuric acid are added ($\rho = 1.8361 \text{ g.cm}^{-3}$) and inoculated with crystals of Form I. The mixture is stirred at the above stated temperature for 2.5 hours, whereby, about 1 hour later, the look of the separated crystalline phase changes as it gradually passes into the solution. The temperature of the mixture is increased to 10 °C and it is inoculated with Form I crystals, again about half an hour later. The mixture is stirred until the crystalline phase separates at a temperature

between 10 and 15 °C for 1.5 to 2 hours, and then at -5 °C for 8 hours. The product is filtered off on fritted glass S-2 and dried with a stream of air. 1.7 g of clopidogrel hydrogen sulphate Form I with minimal polymorph purity of 98 % and having the melting point of 185 to 187 °C are obtained.

0.5 g of clopidogrel hydrogen sulphate Form II, having the melting point of 177 to 179 °C, are separated out of the mother liquors upon standing at 25 °C.

Example 2

25 grams of clopidogrel hydrogen sulphate are placed into a flask, equipped with a magnetic stirrer and a reflux condenser, and dissolved in 1150 ml butyl acetate under reflux in an inert gas atmosphere. The slightly turbid solution is filtered and cooled down to 0 to -2 °C under stirring. It is put aside into a refrigerator and, after 6 hours, the precipitated product is immediately sucked off on a frit S-2. After drying under reduced pressure, Form I of clopidogrel hydrogen sulphate having the melting point of 184 to 186 °C is obtained.

Example 3

20 grams of clopidogrel base are placed into a flat-bottom flask, equipped with a thermometer and a magnetic stirrer, and dissolved in 140 ml dried i-propanol and 140 ml butyl acetate. Under stirring, the solution is cooled down to 0 to -2 °C. Subsequently, 2.9 ml of 98% sulphuric acid are added (ρ -1.8361 g.cm⁻³). The mixture is stirred at the above stated temperature for 1 hour, at 5 °C for 2 hours and at -5 °C for 8 hours. The product is filtered off on fritted glass S-2 and dried at a reduced pressure. 14.5 g of clopidogrel hydrogen sulphate Form I, showing the melting point of 184 to 186 °C, are obtained.

From the mother liquors, clopidogrel hydrogen sulphate Form II, having the melting point of 177 to 179 °C, is separated upon standing at 25 °C.

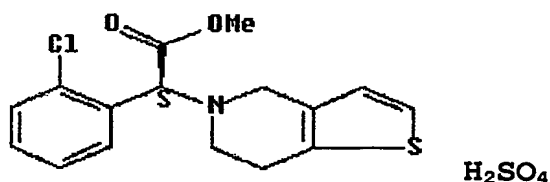
Example 4

1.84 gram of clopidogrel base are placed into a flat-bottom flask, equipped with a thermometer and a magnetic stirrer and dissolved in 26 ml dried i-propanol under boiling. Under stirring, the solution is cooled down to 0 °C. Then, 0.33 ml of 98% sulphuric acid are added (ρ -1.8361 g.cm⁻³) and inoculated with crystals of Form I. The mixture is stirred at the above stated temperature for 2.5 hours, whereby, about 1 hour later, the look of the separated crystalline phase changes as it gradually passes into the solution. The temperature of the mixture is increased to 10 °C and it is inoculated with Form I crystals again about half an

hour later. The mixture is stirred until the crystalline phase is separated at the temperature 10°C for 1.5 to 2 hours, and then at -1°C for 8 hours. The product is filtered off on fritted glass S-2 and dried with a stream of air. 1.8 g of clopidogrel hydrogen sulphate Form I having the melting point of 184 to 186°C are obtained.

CLAIMS

1. A method for manufacturing hydrogen sulphate (alpha S) of the alpha-(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid methyl ester (clopidogrel hydrogen sulphate) of formula I



(I)

- in crystalline Form I, *characterized in* that the compound of formula I is separated out of a solution of clopidogrel in the form of the free base or salt in a solvent selected from the series of primary, secondary or tertiary C1-C5 alcohols or their esters with C1-C4 carboxylic acids, or of mixtures thereof.
2. The method according to claim 1, *characterized in* that the compound of formula I is crystallised out of a solution of clopidogrel hydrogen sulphate by cooling down.
 3. The method according to claim 1, *characterized in* that the compound of formula I is precipitated out of a solution of the base or of its salt by adding of 0.6 to 1.1 equivalent of sulphuric acid.
 4. The method according to claim 3, *characterized in* that the compound of formula I is precipitated out of a solution in a C1 to C5 alcohol.
 5. The method according to claim 4, *characterized in* that the precipitation is performed out of a solution in 2-propanol.

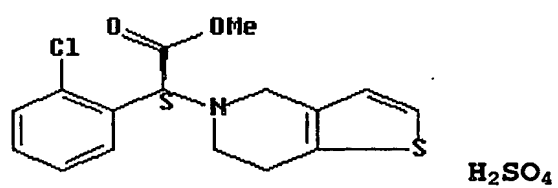
6. The method according to claim 5, *characterized in* that the precipitation is performed at a temperature between -5 and 15 °C and the solution is inoculated with crystals of Form I.
7. Clopidogrel hydrogen sulphate of formula I, manufactured by the method according to the claim 6, having the contents of 98 % of crystalline Form I at minimum.

Abstract

Title of the invention: Method for manufacturing crystalline Form I of clopidogrel hydrogen sulphate

A method for manufacturing hydrogen sulphate (α S) of the α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid methyl ester (clopidogrel hydrogen sulphate) of formula I, in crystalline Form I, wherein the compound of formula is separated out of a solution of clopidogrel in the form of the free base or salt in a solvent selected from the series of primary, secondary or tertiary C1-C5 alcohols, their esters with C1-C4 carboxylic acids, or of mixtures thereof.

Formula for the Abstract (I)



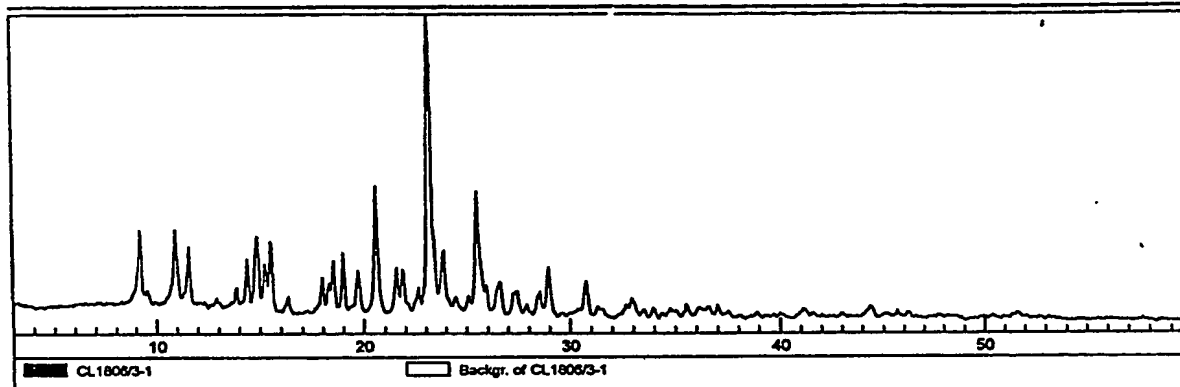
(I)



Evaluation of Diffraction Pattern

Catalogue Description: C:\VJ
Path: C:\VJ
File Name: MV1360.ZDS
Type: ZDS.DOS
Sample Description: CL1806/3-1

Step [°] Angle range [°] Time [s] Wavelength [Å] Voltage [kV] Current [mA] Slits
0.010 2.990 - 60.000 1.2 Cu 1.540562



Sample
2θ [°] I/a d [Å]

9.240	29	9.563
9.580	5	9.224
10.900	26	8.110
11.580	20	7.635
13.870	8	6.380
14.400	16	6.146
14.850	26	5.961
15.250	18	5.805
15.520	26	5.705
16.330	6	5.424
17.970	12	4.932
18.270	9	4.852
18.510	18	4.789
19.010	20	4.665
19.700	14	4.503
20.610	42	4.306
21.580	13	4.115
21.900	17	4.055
22.640	9	3.924
23.210	100	3.829
23.890	23	3.723
24.460	6	3.636
25.090	6	3.546
25.520	42	3.488
25.970	10	3.428
26.470	8	3.364
26.650	10	3.342
27.280	7	3.266
27.460	9	3.245
27.900	4	3.195
28.510	9	3.128
28.960	16	3.081
30.770	12	2.903
31.320	4	2.854
32.980	6	2.714
33.490	2	2.674
33.970	3	2.637
35.560	3	2.523
37.000	4	2.428
41.180	3	2.190
44.390	4	2.039

Fig. 1

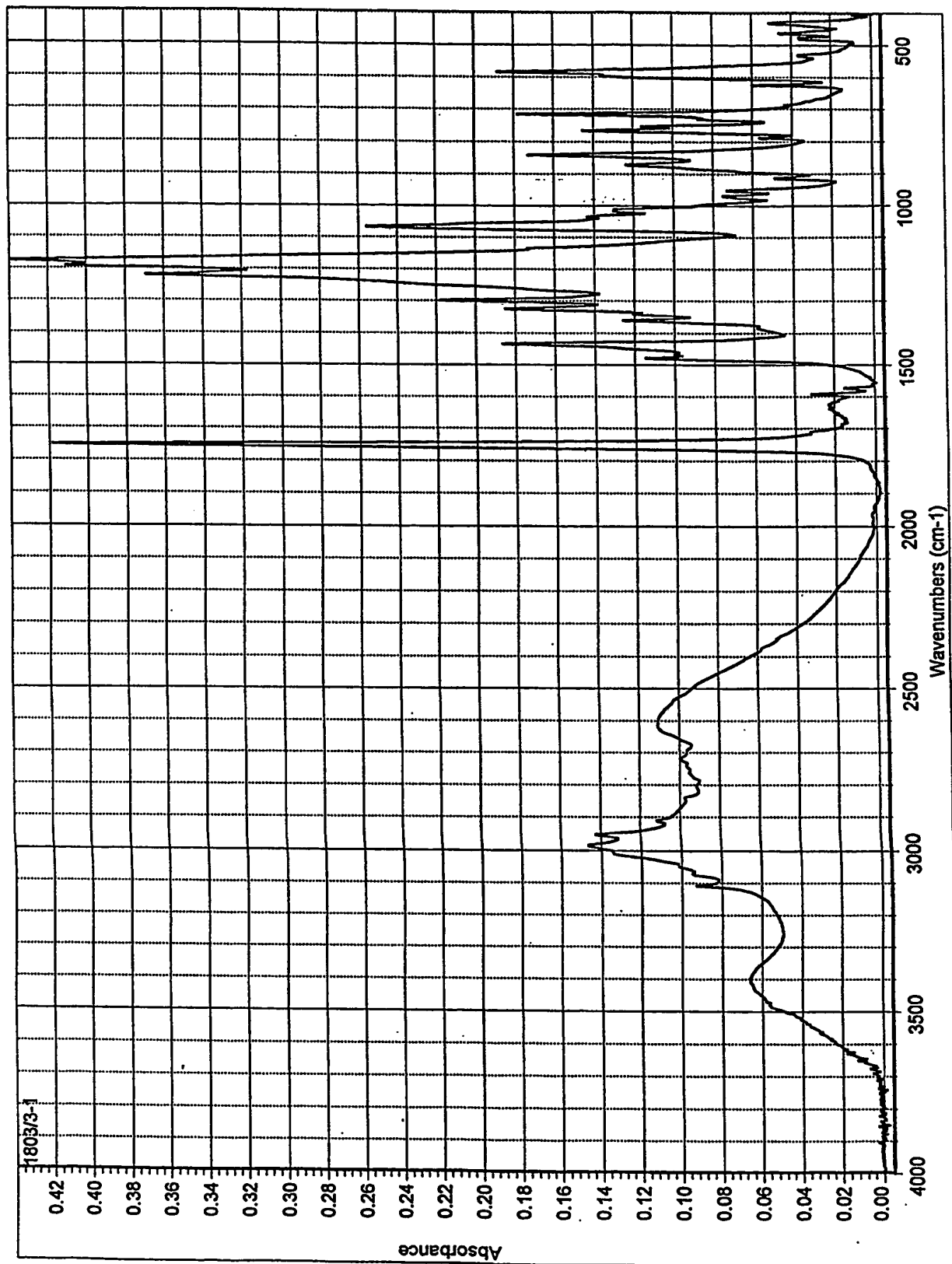


Fig. 2

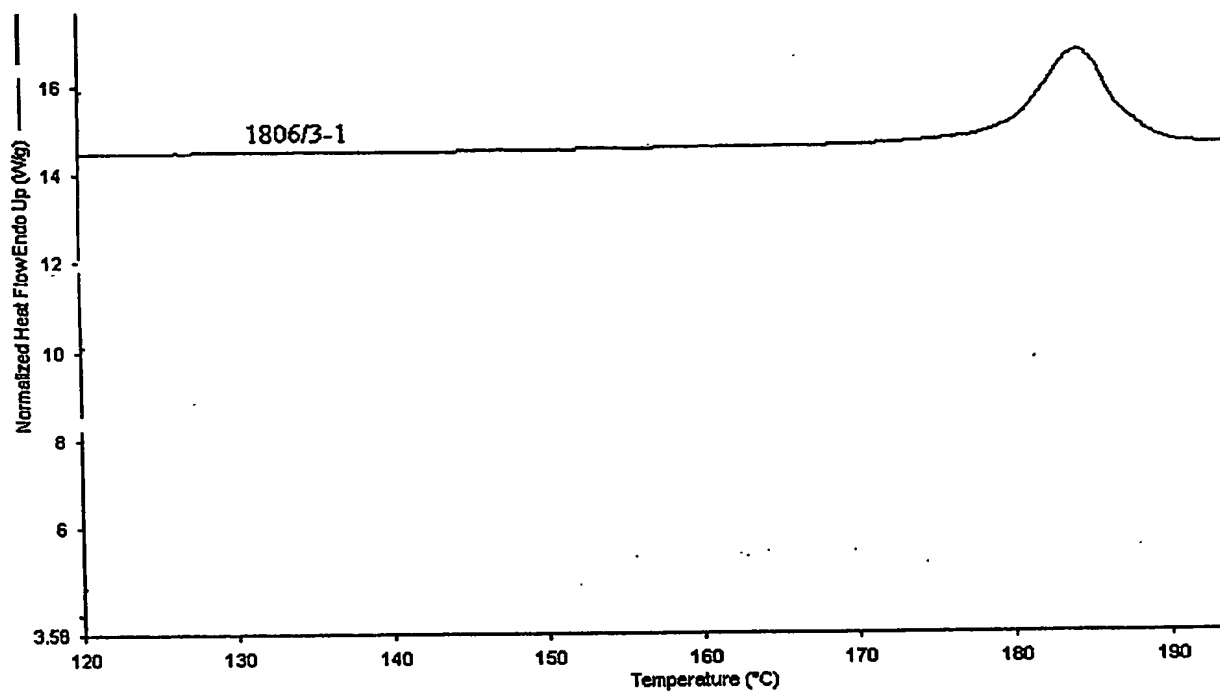


Fig. 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.